

**BENZOPYRAN DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME**

**Patent number:** JP7291983  
**Publication date:** 1995-11-07  
**Inventor:** SODA TAKASHI; TAKETOMI SHIGEHISA; ODA TSUNEO  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- International:** **A61K31/35; A61K31/425; A61K31/44; A61K31/665; C07D405/12; C07D417/12; C07F9/655; A61K31/35; A61K31/425; A61K31/44; A61K31/665; C07D405/00; C07D417/00; C07F9/00; (IPC1-7): C07F9/655; A61K31/35; A61K31/425; A61K31/44; A61K31/665; C07D405/12; C07D417/12**  
**- european:**  
**Application number:** JP19940102756 19940517  
**Priority number(s):** JP19940102756 19940517; JP19930115950 19930518; JP19940033911 19940303

**Report a data error here**

**Abstract of JP7291983**

**PURPOSE:**To obtain the novel compound derivative, having osteogenetic promoting actions and useful for preventing and treating, etc., metabolic osteopathy such as osteoporosis by reacting a 4-oxo-1-benzopyran-2-carboxylic acids with a specific amine compound. **CONSTITUTION:**This novel benzopyran derivative is expressed by the formula I [B is H or a lower alkyl; ring A is a (substituted) benzene ring; the broken line part is a single or a double bond; Q1 is a group expressed by the formula II (R<1> and R<2> are each H or a lower alkyl or may mutually be bound to form a ring) or the formula III (X is a spacer having 1-4 atoms chain length); Q2 is H, a (substituted) hydrocarbon residue or a (substituted) heterocyclic residue], has promoting actions on osteogenesis and is useful for preventing and treating, etc., metabolic osteopathy such as osteoporosis [e.g. N-(diethoxyphosphorylmethylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxamide]. This compound is obtained by reacting a carboxylic acid expressed by the formula IV with an amine compound expressed by the formula V.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-291983

(43) 公開日 平成7年(1995)11月7日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/655		9155-4H		
A 6 1 K 31/35				
31/425				
31/44				
31/665	A B J			

審査請求 未請求 請求項の数41 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-102756	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)5月17日	(72) 発明者	左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
(31) 優先権主張番号	特願平5-115950	(72) 発明者	武富 滋久 大阪府池田市鉢塚3丁目11番11号
(32) 優先日	平5(1993)5月18日	(72) 発明者	小田 恒夫 京都府京都市右京区西院久田町132番4号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 岩田 弘 (外5名)
(31) 優先権主張番号	特願平6-33911		
(32) 優先日	平6(1994)3月3日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

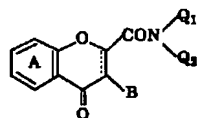
(54) 【発明の名称】 ベンゾピラン誘導体およびそれを含んでなる医薬

(57) 【要約】

【目的】 骨形成促進作用を有するベンゾピラン誘導体を提供する。

【構成】 一般式

【化1】



で表される化合物またはその塩。

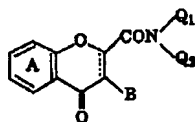
【効果】 代謝性骨疾患、例えば骨粗鬆症の予防ならびに治療。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



【式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合または二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式

【化2】



【式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい】で表される基または一般式

【化3】



【式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す】で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す】で表される化合物またはその塩。

【請求項2】Q<sub>1</sub>の炭化水素残基が、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂環族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基または芳香複素環-脂肪族炭化水素残基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】Q<sub>1</sub>の炭化水素残基が、アリール基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】アリール基がフェニルである請求項3記載の化合物またはその塩。

【請求項5】Q<sub>2</sub>が水素または低級アルキルである請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】Xがアルキレン鎖である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項7】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに鎖状の低級アルキルである請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項8】低級アルキルが炭素数1ないし3の低級アルキルである請求項7記載の化合物またはその塩。

【請求項9】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なってメチルあるいはエチルである請求項8記載の化合物またはその塩。

【請求項10】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が互いに結合して-Z-

2

【Zは側鎖を有していてもよい鎖長2ないし4原子の炭素鎖を示す】を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項11】Zが-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である請求項10記載の化合物またはその塩。

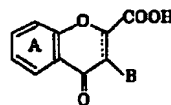
【請求項12】Bが水素である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項13】破線部分が二重結合である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項14】環Aが無置換のベンゼン環である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項15】一般式

【化4】



【式中、Bは水素または低級アルキルを、破線部分は単結合または二重結合を、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す】で表される化合物またはその反応性誘導体と一般式

【化5】



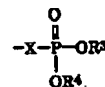
【式中、Q<sub>1</sub>'は一般式

【化6】



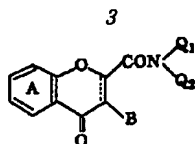
【式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい】で表される基または一般式

【化7】



【式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す】で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す】で表される化合物とを反応させ、ついで必要によりホスホン酸エステル加水分解反応に付すことを特徴とする一般式

【化8】



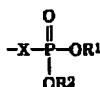
〔式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合または二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式

〔化9〕



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい〕で表される基または一般式

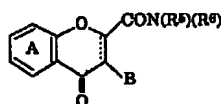
〔化10〕



〔式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

〔請求項16〕一般式

〔化11〕



〔式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって水素、ホスホノ基、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を、Bは水素または低級アルキルを、破線部分は単結合または二重結合を示し、環Aは置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなる骨形成促進剤。

〔請求項17〕R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>が置換されていてもよいアリール基である請求項16記載の骨形成促進剤。

〔請求項18〕アリール基がフェニルである請求項17記載の骨形成促進剤。

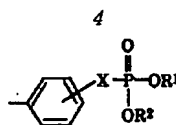
〔請求項19〕Bが水素である請求項16記載の骨形成促進剤。

〔請求項20〕破線部分が二重結合である請求項16記載の骨形成促進剤。

〔請求項21〕環Aが無置換のものである請求項16記載の骨形成促進剤。

〔請求項22〕R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>が一般式

〔化12〕



〔式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい〕で表される請求項16記載の骨形成促進剤。

10 〔請求項23〕Xがアルキレン鎖である請求項22記載の骨形成促進剤。

〔請求項24〕R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに鎖状の低級アルキルである請求項22記載の骨形成促進剤。

〔請求項25〕低級アルキルが炭素数1ないし3の低級アルキルである請求項24記載の骨形成促進剤。

〔請求項26〕R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なってメチルあるいはエチルである請求項22記載の骨形成促進剤。

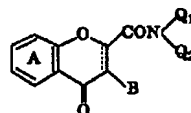
〔請求項27〕R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が互いに結合して-Z-（Zは側鎖を有していてもよい鎖長2ないし4原子の炭素鎖を示す）を示す請求項22記載の骨形成促進剤。

20 〔請求項28〕Zが-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である請求項27記載の骨形成促進剤。

〔請求項29〕骨粗鬆症の治療または予防用である請求項16記載の骨形成促進剤。

〔請求項30〕一般式

〔化13〕



30

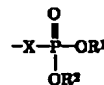
〔式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合または二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式

〔化14〕



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい〕で表される基または一般式

〔化15〕



〔式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基で置換された炭化水素残基

50

を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなる骨形成促進剤。

【請求項31】Q<sub>1</sub>の炭化水素残基が、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基または芳香複素環-脂肪族炭化水素残基である請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項32】Q<sub>1</sub>の炭化水素残基が、アリール基である請求項31記載の骨形成促進剤。

【請求項33】アリール基がフェニルである請求項32記載の骨形成促進剤。

【請求項34】Q<sub>2</sub>が水素または低級アルキルである請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項35】Xがアルキレン鎖である請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項36】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに鎖状の低級アルキルである請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項37】低級アルキルが炭素数1ないし3の低級アルキルである請求項36記載の骨形成促進剤。

【請求項38】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なってメチルあるいはエチルである請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項39】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が互いに結合して-Z-（Zは側鎖を有していてもよい鎖長2ないし4原子の炭素鎖を示す）を示す請求項30記載の骨形成促進剤。

【請求項40】Zが-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である請求項39記載の骨形成促進剤。

【請求項41】骨粗鬆症の治療または予防用である請求項30記載の骨形成促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

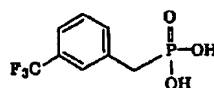
【産業上の利用分野】本発明は、骨形成促進作用を有するベンゾピラン誘導体、その製造法およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】骨粗鬆症は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起している病的状態あるいは疾患である。その主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収による骨破壊がバランスを保ちながら繰り返されており、骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な役割を担っている。その骨形成と骨吸収による骨破壊のバランスがくずれ骨吸収が骨形成よりも強く起きるとき、骨の量的減少を伴い骨粗鬆症が起きる。従来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑制剤を投与する場合、投与対象が限定された

り、効果が不確実である場合もあり、十分な効果が得られていない。従って、骨粗鬆症の予防治療薬として、減少した骨量を積極的に増加させる骨形成促進剤が望まれている。一方、ベンゾピラン誘導体としては、例えば、プログレス・イン・メディシナル・ケミストリー (Progress in Medicinal Chemistry) 9巻、65頁(1973年)の総説に示される様に数多くの化合物が知られている。しかしながら、4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド誘導体の骨形成促進作用については何ら記載されていない。また該誘導体のN-置換基として、ホスホン酸を含む置換基を有するものは知られていない。またヨーロッパ特許公開公報EP-524023-A1には

【化16】



が骨粗鬆症の治療剤として記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、骨形成促進作用を有するベンゾピラン誘導体、その製造法、およびそれを有効成分として含有してなる骨形成促進剤を提供する。

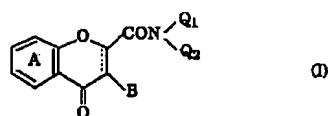
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、骨に直接作用して骨形成を促進する、より一般的な薬剤の開発を目的として鋭意研究を行った。その結果、4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド誘導体が、骨形成促進作用に直接関係する骨芽細胞機能を活性化し石灰化を促進することを見だし本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、

(1) 一般式(1)

【化17】



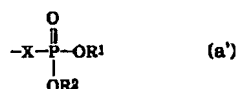
【式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合または二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式(a)

【化18】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい)で表される基または一般式(a')

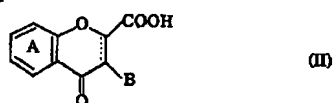
【化19】



(式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す]で表される化合物またはその塩、

【0006】(2)一般式(II)

【化20】



[式中、Bは水素または低級アルキルを、破線部分は単結合または二重結合を、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその反応性誘導体と一般式(III)

【化21】

【式中、Q<sub>1</sub>'は一般式(b)

【化22】



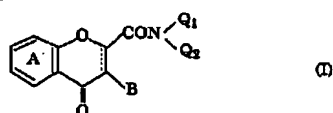
(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい)で表される基または一般式(b')

【化23】



(式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す]で表される化合物とを反応させ、ついで必要によりホスホン酸エステル加水分解反応に付すことを特徴とする一般式(I)

【化24】



[式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合ま

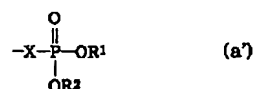
たは二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式(a)

【化25】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい)で表される基または一般式(a')

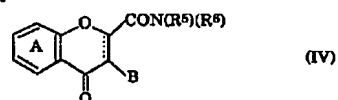
10 【化26】



(式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法、

20 【0007】(3)一般式(IV)

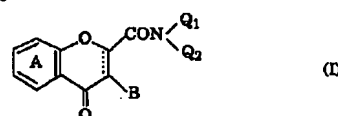
【化27】



[式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって水素、ホスホノ基、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を、Bは水素または低級アルキルを、破線部分は単結合または二重結合を示し、環Aは置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなる骨形成促進剤、および

(4)一般式(I)

【化28】



[式中、Bは水素または低級アルキルを、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、破線部分は単結合または二重結合を、Q<sub>1</sub>は一般式(a)

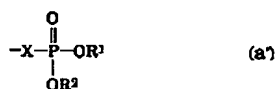
【化29】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい)で表される基または一般式(a')

【化30】

9



(式中、Xは結合手または側鎖を有していてもよい鎖長1ないし4原子のスペーサーを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)で表される基で置換された炭化水素残基を、Q<sub>2</sub>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環残基を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなる骨形成促進剤に関するものである。

【0008】一般式(I)、(II)および(IV)中、環Aは置換基を有していてもよく、このような置換基としては例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族環基などが挙げられる。環Aの置換基としてのハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。環Aの置換基としての置換されていてもよいアルキルのアルキルとしては、炭素数1~10のアルキルが挙げられ、鎖状もしくは環状のいずれであってもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルキルなどがあげられる。該置換されていてもよいアルキルの置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、ニトロ基、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基などが挙げられる。

【0009】環Aの置換基としての置換されていてもよい水酸基としては、水酸基および水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなどが挙げられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましく、さらに好ましくは炭素数1~6のものである。該アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセ

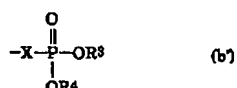
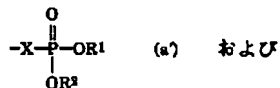
10

ニルメトキシなど炭素数1~10のものが好ましい。該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)などが挙げられる。該アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)などが好ましい。該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどがあげられる。

【0010】環Aの置換基としての置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオなどがあげられる。該アルキルチオとしては、炭素数1~10のアルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。該アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)があげられる。該アシルチオとしては、炭素数2~4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。環Aの置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、炭素数1~10の鎖状もしくは環状のアルキル、炭素数1~10のアルケニル、芳香族基、アシル基が挙げられ、これらの置換基が1または2個アミノ基(-NH<sub>2</sub>基)に置換していてもよい。該アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルキルなどが、該アルケニルとしては、例えばアリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど、該芳香族基としては、フェニル、ナフチル、アントリルなどが、該アシル基としては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルまたは芳香族基とカルボニル基の結合したものが挙げられ、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘプタノイル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイ

ル、ニコチノイル等があげられる。

【0011】環Aの置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルまたは芳香族基とカルボニル基の結合したものが挙げられ、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘプタノイル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等があげられる。環Aの置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基におけるエステル化されたカルボキシル基としては、低級アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基が挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなどが挙げられる。環Aの置換基としての置換されていてもよい芳香族環基の\*



で表される基で置換されている)としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基、芳香複素環-脂肪族炭化水素残基が挙げられる。該脂肪族炭化水素残基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基、たとえばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素残基などが挙げられる。該脂環族炭化水素残基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素残基および1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1

\*芳香族環基としては、フェニル、ナフチル、アントリル等のC<sub>6</sub>~<sub>14</sub>芳香族炭化水素残基、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル等の複素芳香族残基があげられる。該置換されていてもよい芳香族環基の置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、低級(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>)アルキル、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基などが挙げられる。かかるA環のこれらの置換基は、1~4個同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、また互いに隣接しているときは、隣接する置換基同士が連結して、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O-で示される環を形成していてもよく、mおよびnはそれぞれ3~5の整数(好ましくは2~3)および1~3(好ましくは1または2)の整数を示す。

【0012】上記一般式(I)および(III)中、Q<sub>1</sub>およびQ<sub>1</sub>'で表される炭化水素残基(それぞれ一般式【化31】

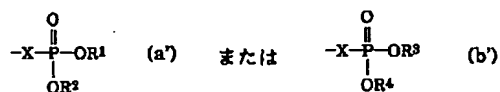
-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2, 4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素残基などが挙げられる。該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち、炭素数4~9のもの、たとえばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。該芳香脂環族炭化水素残基としては、たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、α-ナフチルメチル、α-ナフチルエチル、β-ナフチルメチル、β-ナフチルエチルなど炭素数11~13のナフチルアルキルなどが挙げられる。該芳香族炭化水素残基としては、たとえばフェニル、ナフチル(α-ナフチル、β-ナフチル)などが挙げられる。該芳香複素環-脂肪族炭化水素残基とは、芳香複素環残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したものであり、該芳香複素環残基としては、後述のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で表される複素環残基の芳香複素環残基の例示と同様なものが挙げられ、該脂肪族炭化水素残基としては、前記の脂肪族炭化水素残基と同様なものが挙げられる。

【0013】上記一般式(I)および(III)中、Q<sub>1</sub>お



13

よびQ<sub>1</sub>'で表される炭化水素残基は、一般式  
〔化32〕



で表される基の他に、その任意の位置に置換基を1~2個有していてもよい。かかる置換基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、エステル化されていてもよいホスホノ基などが挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、好ましくは炭素数1~10のアルキル基、アルケニル基、好ましくは炭素数2~10のアルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

〔0014〕該脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。該シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスシクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスシクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスシクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスシクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスシクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスシクロ〔4.

14

3.1〕デシルなどが挙げられる。該シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。該シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。該アリール基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

〔0015〕該非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピベラジニルなどが挙げられる。該ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。該置換されていてもよいアミノ基としては、炭

素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニル、芳香族基または炭素数2~10のアシル基が1または2個アミノ基(—NH<sub>2</sub>基)に置換したもの(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等)があげられる。該置換されていてもよいアシルとしては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルあるいは芳香族基とカルボニル基の結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘプタノイル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等)があげられる。該置換されていてもよい水酸基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなどがあげられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましい。該アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど炭素数1~10のものが、該アラキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)があげられる。該アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)が好ましい。

【0016】該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどがあげられる。該置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アラキルチオ、アシルチオなどがあげられる。該アルキルチオとしては、炭素数1~10のアルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチ

オ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。該アラキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)があげられる。該アシルチオとしては、炭素数2~4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基の結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等、カルボキシル基と炭素数3~6のアルケニル基の結合したもの、アリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等、カルボニル基とアラキル基の結合したもの、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等が挙げられる。該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>) [式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で表される低級アルキル基としては、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数1~6の低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシルなど)、低級(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)などが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。またR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は互いに結合して環を形成していてもよく、例えば、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が結合して-Z- (Zは側鎖を有していてもよい鎖長2ないし4原子の炭素鎖を示す)で表されるものが挙げられる。

【0017】上記一般式(I)および(III)中、Q<sub>1</sub>およびQ<sub>1</sub>'で表される炭化水素残基における置換基は、さらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1~3個置換可能な位置に有していてもよい。かかる置換基としては、例えば低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシルなど)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニ

17

ル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなど)、低級アルキニル基(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなど)、シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基、アミノ基、N-モノ置換アミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノなど)、N、N-ジ置換アミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等)、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、フェニルカルバモイルなど)、N、N-ジ置換カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジアリルカルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイル等)、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル、フェニルスルファモイルなど)、N、N-ジ置換スルファモイル基(例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジブチルスルファモイル、ジアリルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル等)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ等)、低級アルケニルオキシ基(例、アリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、シクロアルキルオキシ基(例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、低級アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチル

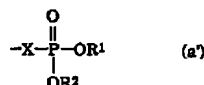
18

チオ、ヘキシルチオなど)、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、ニトロソ基、エステル化されていてもよいホスホノ基などが挙げられる。

【0018】該アラルキル基とは、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)を置換基として有するアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。該アラルキルチオ基とは、アラルキル基を置換基として有するチオール基を意味し、該アラルキル基としては、前記と同様のものが挙げられる。該アリールチオとは、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)を置換基として有するチオール基が挙げられる。該芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アシル、エステル化されていてもよいホスホノ基としては、例えば、前記Q<sub>1</sub>およびQ<sub>1</sub>'で表される炭化水素残基上の置換基として示したものと同等なものが挙げられる。

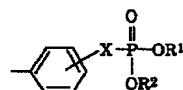
【0019】上記一般式(I)中、Q<sub>1</sub>としては、一般式(a')

【化33】



で表される基で置換された芳香族炭化水素残基(好ましくは、アリール基(例、フェニルなど))が好ましく、さらに下記一般式

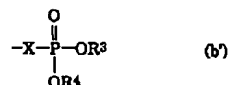
【化34】



で表されるもの[式中、X、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す]が特に好ましい。

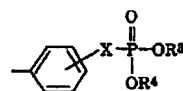
【0020】上記一般式(III)中、Q<sub>1</sub>'としては、一般式(b')

【化35】



で表される基で置換された芳香族炭化水素残基(好ましくは、アリール基(例、フェニルなど))が好ましく、さらに下記一般式

【化36】



19

で表されるもの〔式中、 $X$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同意義を示す〕が特に好ましい。

【0021】上記一般式 (I) および (III) 中、 $Q_2$  で表される炭化水素残基としては、下記  $R^5$  および  $R^6$  で表される炭化水素残基と同様なものが挙げられる。上記一般式 (I) および (III) 中、 $Q_2$  で表される複素環残基としては、下記  $R^5$  および  $R^6$  で表される複素環残基と同様なものが挙げられる。上記一般式 (I) および (II) 中、 $Q_2$  で表される炭化水素残基および複素環残基における置換基としては、下記  $R^5$  および  $R^6$  で表される置換基であってもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環残基における置換基と同様なものが挙げられる。上記一般式 (I) および (III) 中、 $Q_2$  としては、水素、炭素数 1~6 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) などが挙げられるが、好ましくは、水素、炭素数 1~6 の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 1~3 の低級アルキルが挙げられる。一般式 (I)、(II) および (IV) 中、 $B$  で表される低級アルキルとしては、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数 1~4 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル) が挙げられるが、好ましくはメチルおよびエチルである。

【0022】一般式 (a') および (b') 中、 $X$  で表される側鎖を有していてもよい鎖長 1 ないし 4 原子のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし 4 原子である 2 価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。該直鎖部分を構成する 2 価の鎖としては、例えば  $-(CH_2)_{k_1}-$  ( $k_1$  は 1~4 の整数) で表されるアルキレン鎖、 $-(CH_2)_{k_2}-(CH=CH)-(CH_2)_{k_3}-$  ( $k_2$  および  $k_3$  は同一または異なって 0, 1 または 2 を示す。但し、 $k_2$  と  $k_3$  との和は 4 以下である) で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。該側鎖としては、直鎖部分を構成する 2 価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数 1~6 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $P(O)(OR^{11})(OR^{12})$

〔式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、下記  $R^1$  および  $R^2$  で示され

20

たものと同様なものが挙げられる〕で表されるものが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数 1~6 のアルキル基の結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0023】一般式 (a) および (a') 中、 $R^1$  および  $R^2$  で表される低級アルキル基としては、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数 1~6 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) などが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数 1~6 の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 1~3 の低級アルキルが挙げられる。また  $R^1$  および  $R^2$  は互いに結合して環を形成していてもよく、例えば、 $R^1$  および  $R^2$  が結合して  $-Z-$  ( $Z$  は側鎖を有していてもよい鎖長 2 ないし 4 原子の炭素鎖を示す) で表されるものが挙げられる。一般式 (b) および (b') 中、 $R^3$  および  $R^4$  で表される低級アルキル基としては、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数 1~6 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) などが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数 1~6 の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 1~3 の低級アルキルが挙げられる。また  $R^3$  および  $R^4$  は互いに結合して環を形成していてもよく、例えば、 $R^3$  および  $R^4$  が結合して  $-Z-$  ( $Z$  は側鎖を有していてもよい鎖長 2 ないし 4 原子の炭素鎖を示す) で表されるものが挙げられる。

【0024】 $Z$  としては、 $X$  で表されるスペーサーとして挙げられたもののうち、鎖長 2 ないし 4 原子の炭素鎖のものが挙げられ、例えば、 $R^1$  と  $R^2$  とが、 $R^3$  と  $R^4$  とが、または  $R^3$  と  $R^{10}$  とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(C_2H_5)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$  などを形成したものが挙げられる。また  $Z$  は側鎖を有していてもよく、該側鎖としては炭素数 1~4 の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル) などが

挙げられる。

【0025】上記一般式(IV)中、 $R^6$ および $R^6$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂環族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基、芳香複素環-脂肪族炭化水素残基が挙げられる。該脂肪族炭化水素残基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基、たとえばエチル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクテニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素残基などが挙げられる。該脂環族炭化水素残基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素残基および1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2, 4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素残基などが挙げられる。該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち、炭素数4~9のもの、たとえばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

【0026】該芳香脂環族炭化水素残基としては、たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなど炭素数11~13のナフチルアルキルなどが挙げられる。該芳香族炭化水素残基

としては、たとえばフェニル、ナフチル( $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル)などが挙げられる。該芳香複素環-脂肪族炭化水素残基とは、芳香複素環残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したものであり、該芳香複素環残基としては、後述の $R^5$ および $R^6$ で表される複素環残基の芳香複素環残基の例示と同様なものが挙げられ、該脂肪族炭化水素残基としては、前記の脂肪族炭化水素残基と同様なものが挙げられる。上記一般式(IV)中、 $R^6$ および $R^6$ で表される置換されていてもよい複素環残基における複素環残基としては、たとえば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5~7員複素環残基、2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環残基、1~2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5~6員複素環残基が挙げられ、これらの複素環残基は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該複素環残基としては、芳香複素環残基が好ましく、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾピラゾール-3-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル等が挙げられる。

【0027】上記一般式(IV)中、 $R^5$ および $R^6$ で表されるホスホノ基は、 $P(O)(OR^7)(OR^8)$  [式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい]で表される。 $R^7$ および $R^8$ で表される鎖状もしくは環状の低級アルキル基としては、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6の低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級( $C_{3-7}$ )シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)などが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。また $R^7$ および $R^8$ は互いに結合して環を形成していてもよく、例えば、 $R^7$ および

$R^6$ が結合して $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-)$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3)-)$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-)$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2H_5)-CH_2-)$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-)$ などを形成したものが挙げられる。

【0028】上記一般式(IV)中、 $R^6$ および $R^6$ で表される炭化水素残基または複素環残基は、その任意の位置に置換基を1~3個有していてもよい。かかる置換基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、エステル化されていてもよいホスホノ基などが挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、好ましくは炭素数1~10のアルキル基、アルケニル基、好ましくは炭素数2~10のアルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0029】該脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。該シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.

3.1] デシルなどが挙げられる。該シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。該シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。該アリール基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0030】該非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピベラジニルなどが挙げられる。該ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。該置換されていてもよいアミノ基としては、炭

25

素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニル、芳香族基または炭素数2~10のアシル基が1または2個アミノ基(—NH<sub>2</sub>基)に置換したもの(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等)があげられる。該置換されていてもよいアシルとしては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルあるいは芳香族基とカルボニル基の結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘプタノイル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等)があげられる。該置換されていてもよい水酸基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなどがあげられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましい。該アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど炭素数1~10のものが、該アラキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)があげられる。該アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)が好ましい。

【0031】該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどがあげられる。該置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アラキルチオ、アシルチオなどがあげられる。該アルキルチオとしては、炭素数1~10のアルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチ

26

オ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。該アラキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)があげられる。該アシルチオとしては、炭素数2~4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基の結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等、カルボキシル基と炭素数3~6のアルケニル基の結合したもの、アリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等、カルボニル基とアラキル基の結合したもの、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等が挙げられる。該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>) [式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す] で表されるものが挙げられる。

【0032】上記一般式(IV)中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環残基における置換基は、さらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1~3個置換可能な位置に有していてもよい。かかる置換基としては、例えば低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなど)、低級アルキニル基(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなど)、シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラキル基、アミノ基、N-モノ置換アミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、シクロ

27

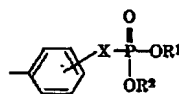
ヘキシルアミノ、フェニルアミノなど)、N、N-ジ置換アミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等)、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、フェニルカルバモイルなど)、N、N-ジ置換カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジアリルカルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイル等)、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル、フェニルスルファモイルなど)、N、N-ジ置換スルファモイル基(例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジブチルスルファモイル、ジアリルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル等)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ等)、低級アルケニルオキシ基(例、アリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、シクロアルキルオキシ基(例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、低級アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオなど)、アラールキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、ニトロソ基、エステル化されていてもよいホスホノ基などが挙げられる。

【0033】該アラールキル基とは、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)を置換基として有するアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。該アラールキルチオ基とは、アラールキル基を置換基として有するチオール基を意味し、該アラールキル基としては、前記と同様なものが挙げられる。該アリールチオとは、アリール基

28

(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)を置換基として有するチオール基が挙げられる。該芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アシル、エステル化されていてもよいホスホノ基としては、例えば、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で表される炭化水素残基または複素環残基上の置換基として示したものと同様なものが挙げられる。

【0034】上記一般式(I)、(II)および(IV)中、環Aは好ましくは、無置換またはハロゲン原子、アルキル基あるいはアルコキシ基を置換基として有するベンゼン環である。上記一般式(IV)としては、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>が置換されていてもよい芳香族炭化水素残基あるいは芳香族複素環残基が好ましく、さらに好ましくは置換されていてもよいアリール基である。該アリール基としてはフェニルが好ましく、さらに好ましくは下記一般式【化37】



【式中、X、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を示す】で表されるものが特に好ましい。

【0035】本発明の化合物の例としては、N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-エチレンジオキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-トリメチレンジオキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジエトキシホスホリルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジメトキシホスホリルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-エチレンジオキシホスホリルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-トリメチレンジオキシホスホリルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(2-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(3-ジメトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、

【0036】N-[4-(2-ジエトキシホスホリルエチル)フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(3-ジエトキシホスホリルプロピル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル)-N-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ホ



スホノメチルフェニル) - 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル) - 6,7-ジメチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル) - 6,7-メチレンジオキシー-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、6-クロロ-N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル) - 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル) - 3-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル) - 3-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル) - 2,3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、2,3-ジヒドロ-N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル) - 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドなどが挙げられる。

【0037】上記一般式(I)および(IV)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0038】一般式(I)および(IV)で表される化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合

剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0039】懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。本発明は、さらに一般式(I)で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

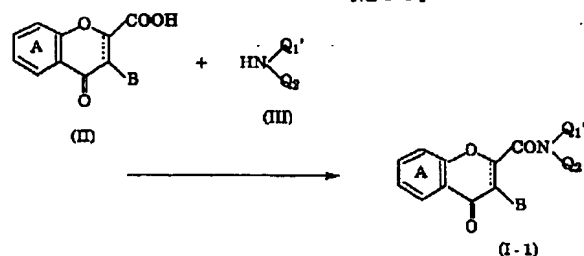
【0040】一般式(I)で表される化合物またはその塩は、例えば下記の方法にしたがって製造できる。下記において、一般式(II)および(III)で表される化合物の塩は、一般式(I)で表される化合物における塩と同様なものが挙げられる。

[A法]

31

32

\* \* [化38]



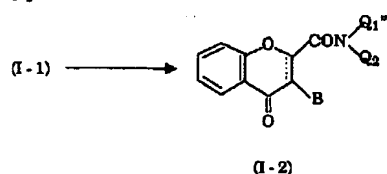
[式中の各記号は、前記と同意義を有する]

本法では化合物 (II) をホスホン酸エステル誘導体 (II I) と反応させることにより化合物 (I-1) を製造する。(II) と (III) の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis), インターサイエンス、ニューヨーク、1966年; F. M. Finn 及び K. Hofmann 著 ザ・プロテインズ (The Proteins), 第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック  
 プレス インク、ニューヨーク、1976年; 泉屋  
 信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善(株)、  
 1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、  
 クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、  
 活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カル  
 ボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HO  
 NB法などの他、ジエチルシアノリン酸 (DEPC) を用い  
 る方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うこと  
 ができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,  
 N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピ  
 リジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロ  
 フラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの  
 適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約-20  
 °C~約50°C、好ましくは-10°C~30°Cである。反  
 応時間は1~100時間、好ましくは2~40時間である。

[0041] このようにして得られるベンゾピラン誘導  
 体 (I-1) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃  
 縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフ  
 ーなどにより単離精製することができる。

[B法]

[化39]



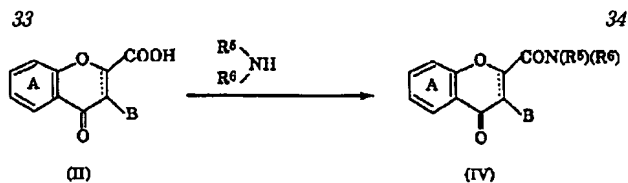
[式中、Q1' は式-X-P(O)(OH)2で表される基で  
 置換された炭化水素残基を、その他の記号は、前記と  
 同意義を有する]。Q1' で表される炭化水素残基として  
 は、前記Q1およびQ1' で示されたものと同じような炭  
 化水素残基が挙げられる。本法ではA法で製造されたホ  
 スホン酸エステル誘導体 (I-1) を加水分解反応に付  
 することにより対応するホスホン酸 (I-2) を製造す  
 る。

[0042] 本反応は塩酸、臭化水素酸等の無機酸類ま  
 たはハロゲン化トリアルキルケイ素類を用いて、反応に  
 悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩酸または臭化  
 水素酸等の無機酸類を用いる場合、溶媒としてはメタノ  
 ール、エタノール、2-メトキシエタノール、エチレン  
 グリコール、プロパノール、ブタノール等のアルコール  
 類、水、あるいはこれらの混合溶媒が用いられる。酸の  
 うち使用量は通常大過剰であり、反応温度は、0°C~1  
 50°C、好ましくは30°C~100°C、反応時間は1~  
 50時間である。クロロトリメチルケイ素、プロモトリ  
 メチルケイ素、ヨウ化トリメチルケイ素等のハロゲン化  
 トリアルキルケイ素類を用いる場合、溶媒としては四塩  
 化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジク  
 ロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等の  
 ハロゲン化炭素類、アセトニトリルあるいはこれらの混  
 合溶媒等が用いられる。ハロゲン化トリアルキルケイ  
 素類のうち使用量はモノーまたはジ-アルコキシホスホ  
 リル基を含む化合物に対して1~10当量好ましくは2~  
 5当量である。反応温度は-30°C~100°C、好まし  
 くは-10°C~50°C、反応時間は30分~100時間  
 である。

[0043] このようにして得られるホスホン酸を塩に  
 導くには、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリ  
 ウムメトキシド、アンモニアや有機アミン等の塩基を用  
 いて常法により処理する。このようにして得られるホス  
 ホン酸誘導体 (I-2) は公知の分離精製手段例えば濃  
 縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマ  
 トグラフィーなどにより単離精製することができる。

[C法]

[化40]

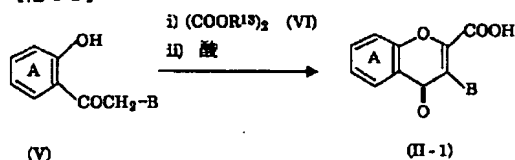


〔式中、各記号は前記と同意義を有する〕

本法では、ベンゾピラン誘導体 (II) とアミン誘導体との反応により化合物 (IV) を製造する。本法は、A法と同様にして行われる。A法およびC法に用いられる原料化合物、ベンゾピラン誘導体 (II) は、自公知の方法、例えば、プログレス イン メディシナル ケミストリー (Progressin Medicinal Chemistry)、第9巻、65頁 (1973年) の総説に記載されている方法、リービヒス アナレン デル ケミー (Liebig's Annalen der Chemie)、1552頁 (1973年) 記載の方法等に従って製造できる。例えば、ベンゾピラン誘導体 (II-1) は、D法に従って製造される。

〔D法〕

〔化41〕



〔式中、R<sup>13</sup>は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同意義を有する〕

R<sup>13</sup>で表される低級アルキル基としては、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>で例示したものと同様のものが挙げられる。

〔0044〕本法では、まず一般式 (V) で表される化合物を適当な溶媒中、塩基の存在下シュウ酸エステル (VI) と反応させ (第1段階の反応)、ついで酸で処理する (第2段階の反応) ことにより化合物 (II-1) を合成する。第1段階の反応は、溶媒中塩基の存在下に行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエー

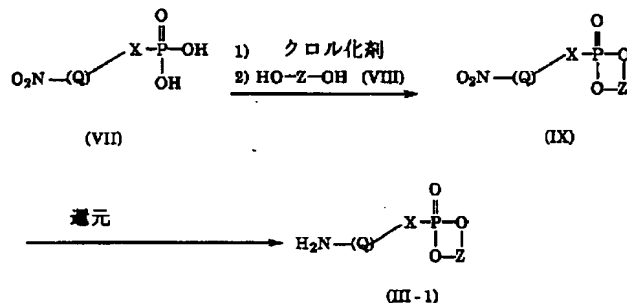
テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のカリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。シュウ酸エステル (VI) の使用量は、化合物 (V) に対して1~3モル等量、塩基の使用量は、化合物 (V) に対して1~10モル等量、好ましくは2~5モル等量である。本反応は、-20℃~150℃、好ましくは0℃~120℃で0.5~10時間で行われる。

〔0045〕第1段階の反応で得られた化合物は、ついで第2段階の反応に付すことにより化合物 (II-1) を製造する。第2段階の反応は、酢酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-ブタノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、通常大過剰量であり、20℃~180℃で0.5~30時間で行われる。このようにして得られるベンゾピラン誘導体 (II-1) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

〔0046〕上記一般式 (III) で表される化合物のうち、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が互いに結合して環を形成している化合物 (III-1) は、例えばE法に従って製造できる。

〔E法〕

〔化42〕



【式中、(Q)は炭化水素残基を、他の各記号は前記と同意義】。(Q)で表される炭化水素残基としては、前記Q<sub>1</sub>およびQ<sub>1</sub>'で示されたものと同様なものが挙げられる。本法では一般式(VII)で表される化合物をクロル化剤と反応させた後、ジオール(VIII)との反応により化合物(IX)とする。ついで化合物(IX)を還元反応に付し、化合物(III-1)を製造する。

【0047】化合物(VIII)のクロル化は、適当な溶媒中もしくは無溶媒で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が挙げられる。クロル化剤としては塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リンなど、好ましくは塩化チオニル、オキサリルクロリドが挙げられる。本反応は、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下に有利に行われる。反応温度は-100℃~150℃、好ましくは-80℃~100℃であり、クロル化剤の使用量は化合物(VII)に対し1~10モル等量、好ましくは1~5モル等量である。反応時間は通常0.5~10時間である。ついでジオールとの反応により化合物(IX)を製造する。本反応は、適宜の溶媒中塩基の存在下に行われる。該溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン及びこれらの混合溶媒があげられる。該塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの適宜の塩基の存在下に行われ、これら塩基の使用量は化合物(VII)に対し1~5モル当量程度が、ジオールの使用量は化合物(VII)に対し1~5モル等量が好ましい。本反応は通常-80℃~150℃、好ましくは約-80℃~80℃で、1~50時間かけて行われる。

【0048】化合物(IX)の還元反応は、自公知の方法で行うことができる。例えば、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物(IX)を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属(例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物(水素トリフェニルスズ等)、ニッケル化

化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、などのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。このようにして得られる化合物(III-1)は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0049】一般式(I)および(IV)で表される化合物またはその塩は、強い骨形成促進作用を有するので、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、牛、豚など)における種々の代謝性骨疾患、例えば骨粗鬆症の予防ならびに治療のために使用される。本発明の一般式(I)または(IV)で表される化合物またはその塩は低毒性で安全に使用することができる。例えば実施例4および10の化合物をそれぞれ300mg/kgの用量でマウスに経口投与してもいづれも死亡例を認めなかった。一般式(I)および(IV)で表される化合物またはその塩を、例えば骨粗鬆症予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50Kg)1人当たり活性成分として5から1000mg、好ましくは10から600mgであり、1日当たり1から3回にわけて投与する。

【0050】以下に試験例、参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

#### 試験例

##### 骨形成促進作用

正常ラットの大腿骨骨髓より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniopoulosらの方法[セルティッシュリサーチ(Cell Tissue Research)、254巻、317頁(1988年)]に従って、7週齢雄性スプラグドウリー(Sprague-Dawley)ラットの大腿骨骨髓より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン(10<sup>-7</sup>M)およびβ-グリセ

ロリン酸 ( $10^{-2}$  M) を含む  $\alpha$ -MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1週間後、confluent に達した細胞に化合物 ( $10^{-7}$  M および  $10^{-5}$  M) を添加し、上述の培養液中においてさらに10-14日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2% Nonidet P-40 を加えホモゲナイズし、3000rpmで10分間遠心後の上清を用い、Lowry らの方法 [ジャーナル オブ バ\*

\*イオロジカル ケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、207巻、19頁 (1954年) ] に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、[表1] に mean  $\pm$  SE で表示した。統計処理は、Student's t-test により行った。

[0051]

[表1]

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性 (nmol p-nitrophenol/min/well)
コントロール	無添加	139.5 $\pm$ 9.5
実施例2で得た化合物	$10^{-5}$	258.0 $\pm$ 37.5 *
実施例1で得た化合物	$10^{-5}$	823.8 $\pm$ 53.1 *
コントロール	無添加	138.0 $\pm$ 4.3
実施例4で得た化合物	$10^{-5}$	311.4 $\pm$ 35.3 *
実施例10で得た化合物	$10^{-5}$	309.6 $\pm$ 41.1 *
コントロール	無添加	413.0 $\pm$ 23.6
実施例25で得た化合物	$10^{-5}$	2088.0 $\pm$ 145.0 *
実施例34で得た化合物	$10^{-5}$	1054.8 $\pm$ 99.0 *
コントロール	無添加	545.9 $\pm$ 31.8
実施例21で得た化合物	$10^{-5}$	2473.2 $\pm$ 111.2 *

\* p < 0.01 vs control

このように本発明に係る一般式 (I) および (IV) で表されるベンゾピラン誘導体は優れた骨芽細胞活性化作用を有し、骨粗鬆症を含む代謝性骨疾患の予防、治療薬として有用である。また、このような作用を有する骨形成促進剤は、整形外科領域における骨折、骨欠損および変形性関節症などの骨疾患への治療にも応用できる。さらに、歯科領域においては歯周疾患による歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などの効果も期待できる。

[0052] 参考例1

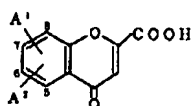
2'-ヒドロキシアセトフェノン (25.7 g) およびシュウ酸ジエチル (33.1 g) を、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 [ナトリウム (13.0 g) およびエタノール (375 ml) より調製] に加え、1時間

還流下に加熱した。室温まで冷却後、エチルエーテル (500 ml) を反応混合物に加え、析出結晶をろ取した。この結晶に2N塩酸 (600 ml) を加えエチルエーテルで抽出した。エチルエーテル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後減圧下に濃縮した。残留する油状物を酢酸-濃塩酸 (1:1, 200 ml) に溶かし、1時間還流下に加熱した。反応混合物を水 (1 L) に注ぎ、析出結晶をろ取、水、エタノール、エチルエーテルの順に洗浄して4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (83.5%) を得た。エタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 240-241°C (分解)。

[0053] 参考例2~6

参考例1と同様にして[表2]の化合物を得た。

[表2]



参考例 番 号	A¹, A²	収 率 (%)	融 点 (°C)	再結晶溶媒
2	6,7-(CH₃)₂	70	256-257	エタノール-イソプロピル エーテル
3	6,7-(OCH₃)₂	70	245-246	N,N-ジメチルホルムアミド- 水
4	6,7-(CH₃O)₂	63	285-287	N,N-ジメチルホルムアミド- 水
5	6-Cl, H	45	236-237	エタノール-ヘキサン
6	6-(CH₃)₂CH, H	37	194-195	酢酸エチル-ヘキサン

## 【0054】参考例7

フェノール (22.41 g)、ナトリウム (5.47 g) およびトルエン (500 ml) の混合物を還流下に4時間加熱した。反応混合物を85℃まで冷却し、無水マレイン酸 (23.35 g) を加えた。85℃で1時間かきまぜた後、反応混合物を氷水に注ぎ、水層を分取した。この水層を濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、活性炭処理を行い溶媒を留去、フマル酸モノフェニルエステル (10.59 g, 23%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 127-128℃。

## 参考例8

フマル酸モノフェニルエステル (10.19 g)、粉末無水塩化アルミニウム (21.21 g) および塩化ナトリウム (6.20 g) の混合物を180℃に30分間加熱した。冷却後、反応混合物を1NHC1 (300 ml) で処理し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、活性炭処理を行い溶媒を留去、3-(2-ヒドロキシベンゾイル) アクリル酸 (3.37 g, 33%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 172-173℃。

## 【0055】参考例9

3-(2-ヒドロキシベンゾイル) アクリル酸 (3.02 g) の炭酸ナトリウム (5%, 55 ml) 溶液を室温で15時間かきまぜた後、2NHC1 で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、活性炭処理を行い溶媒を留去、2,3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (2.01 g, 67%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 170-

171℃。

## 20 参考例10

ナトリウム (6.90 g) をエタノール (200 ml) に溶解し、この溶液に2'-ヒドロキシプロピオフェノン (15.02 g) およびシュウ酸ジエチル (17.54 g) を加えた。この混合物を還流下に2.5時間かきまぜた後冷却し2NHC1 (320 ml) に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, v/v) で溶出する部分より油状物 (4.26 g) を得た。この油状物を酢酸-濃塩酸 (1:1, 30 ml) に溶解し、還流下に1時間加熱した。反応混合物は冷却後水 (150 ml) に注ぎ室温で10分間かきまぜ析出結晶をろ取、3-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (2.62 g, 13%) を得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 192-193℃。

30

## 【0056】参考例11

4-ニトロベンジルホスホン酸 (37.40 g)、塩化チオニル (150 ml) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5滴) の混合物を5時間還流下に加熱した後減圧下に濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (500 ml) に溶かし、エチレングリコール (10.69 g) のアセトニトリル (90 ml) 溶液を-78℃で15分間かけて滴下した。ついでピリジン (28.61 g) を-78℃で15分間かけて滴下し、混合物を室温で15時間かきまぜた。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、残留物はクロロホルム (400 ml) に溶解した。また、先にろ別した不溶物は、水 (800 ml) -クロロホルム (200 ml) に分配し、クロロホルム層を分取した。クロロホルム層を合わせ、1NHC1、水、炭

50

41

酸水素ナトリウム飽和水溶液、水の順に洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、活性炭処理を行い溶媒を留去、2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホラン-2-オキシド(8.86g, 21%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 144-145℃。

## 【0057】参考例12

オキサリル クロリド(22.09g)を4-ニトロベンジルホスホン酸(17.99g)、ピリジン(13.76g)およびテトラヒドロフラン(500ml)の混合物に-78℃で滴下した。この混合物を-78℃で30分間、室温で1.5時間かきまぜた後、不溶の固体をろ別した。ろ液は減圧下に濃縮し、残留する油状物をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解した。この溶液に1, 3-プロパンジオール(2.58g)のアセトニトリル(30ml)溶液を-78℃で15分間かけて滴下した。ついでピリジン(5.62g)を-78℃で5分間かけて滴下し、混合物を室温で15時間かきまぜた。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール(10:10:1, v/v)で溶出する部分より2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド(5.62g, 26%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 144-145℃。

## 【0058】参考例13

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールより、5, 5-ジメチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 176-177℃。

## 参考例14

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2, 4-ペンタンジオールより、4, 6-ジメチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 152-153℃。

## 【0059】参考例15

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および1, 4-ブタンジオールより、2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスフェパン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 136-137℃。

## 参考例16

2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホラン-2-オキシド(8.56g)、パラジウム-炭素(5%, 50% wet, 4.0g)およびメタノール(300ml)の混合物を室温、1気圧で接触還元反

42

応に付した。不溶物をろ別、ろ液は減圧下に濃縮し、2-(4-アミノベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホラン-2-オキシド(4.25g, 57%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 183-184℃。

## 【0060】参考例17

参考例16と同様にして、2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2-(4-アミノベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 172-173℃。

## 参考例18

参考例16と同様にして、5, 5-ジメチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2-(4-アミノベンジル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 152-153℃。

## 【0061】参考例19

参考例16と同様にして、4, 6-ジメチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2-(4-アミノベンジル)-4, 6-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 160-161℃。

## 参考例20

参考例16と同様にして、2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスフェパン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2-(4-アミノベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスフェパン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 128-129℃。

## 【0062】参考例21

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2-メチル-1, 3-プロパンジオールより、5-メチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 170-171℃。

## 参考例22

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2-エチル-2-メチル-1, 3-プロパンジオールより、5-エチル-5-メチル-2-(4-ニトロベンジル)-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 184-185℃。

## 【0063】参考例23

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2, 2-ジエチル-1, 3-プロパンジオールより、5, 5-ジエチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム品。融点 159-160℃。

## 参考例24

参考例11と同様にして、4-ニトロベンジルホスホン酸および2-ブチル-2-エチル-1, 3-プロパンジオールより、5-ブチル-5-エチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム品。融点 111-112℃。

## 【0064】参考例25

参考例16と同様にして、5-メチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2- (4-アミノベンジル) -5-メチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状品。融点 158-159℃。

## 参考例26

参考例16と同様にして、5-エチル-5-メチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2- (4-アミノベンジル) -5-エチル-5-メチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色針状品。融点 130-131℃。

## 【0065】参考例27

参考例16と同様にして、5, 5-ジエチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2- (4-アミノベンジル) -5, 5-ジエチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム品。融点 128-129℃。

## 参考例28

参考例16と同様にして、5-ブチル-5-エチル-2- (4-ニトロベンジル) -1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを接触還元反応に付し、2- (4-アミノベンジル) -5-ブチル-5-エチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを得

た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム品。融点 90-91℃。

## 【0066】参考例29

4-アミノベンジルホスホン酸ジメチル (21.5g) をナトリウムメトキシド (27g) のメタノール (250ml) 溶液に室温に加え、ついでパラホルムアルデヒド (80%, 5.3g) を加えた。この混合物を室温で15時間かきまぜた後、水素化ホウ素ナトリウム (3.8g) を加え、還流下に1.5時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に1N KOH (500ml) を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去した。残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール (25:25:1, v/v) で溶出する部分より、4-メチルアミノベンジルホスホン酸ジメチル (2.9g, 13%) を油状物として得た。

NMR ( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>): 2.55(1H, broad s), 2.82(3H, s), 3.07(2H, d, J=21Hz), 3.63(3H, s), 3.69(3H, s), 6.57(2H, dd, J=9&1Hz), 7.11(2H, dd, J=9&3Hz)。

## 【0067】実施例1

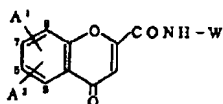
オキサリルクロリド (2.28g) を4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (2.85g) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に0℃に加え、ついで N,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた。この混合物を室温で2.5時間かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物は、テトラヒドロフラン (25ml) に溶かし、この溶液を4-アミノベンジルホスホン酸ジエチルエステル (4.01g) およびトリエチルアミン (1.67g) のテトラヒドロフラン (90ml) 溶液に室温で滴下した。反応混合物は、室温で1時間かきまぜた後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去し、N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (4.79g, 76.9%) を得た。エタノール-イソプロピルエーテルから再結晶した。黄色板状品。融点 153-154℃。上記抽出段階においては、酢酸エチルのかわりにクロロホルムを用いることもできる。

## 【0068】実施例2~8

実施例1と同様にして〔表3〕の化合物を得た。

## 【表3】



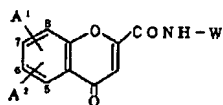


実施例 番 号	A¹, A²	W	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
2	H, H	-P(O)(OC₂H₅)₂	59	162-163	エタノール- イソプロピル エーテル
3	6,7-(CH₃)₂	-P(O)(OC₂H₅)₂	60	258-259	メタノール
4	6,7-(CH₃)₂	-CH₂P(O)(OC₂H₅)₂	67	189-190	エタノール- イソプロピル エーテル
5	6,7-(OCH₃)₂	-CH₂P(O)(OC₂H₅)₂	64	204-205	エタノール
6	6,7-(CH₃)₂	-CH₂P(O)(OC₂H₅)₂	22	215-216	クロロホルム- エタノール
7	6-Cl, H	-CH₂P(O)(OC₂H₅)₂	66	203-204	エタノール
8	6-(CH₂)₄CH₃ H	-CH₂P(O)(OC₂H₅)₂	56	129-130	酢酸エチル- ヘキサン

【0069】実施例9～16

【表4】

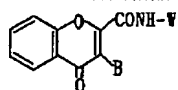
実施例1と同様にして〔表4〕の化合物を得た。



実施例 番 号	A¹, A²	W	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
9	H, H	-Cl	86	257-258	N,N-ジメチルホルム アミド- 水
10	H, H		70	220-221	エタノール
11	6,7-(CH₃)₂	-Cl	67	>300	N,N-ジメチルホルム アミド- 水
12	6,7-(CH₃)₂		64	291-292	N,N-ジメチルホルム アミド- 水
13	6,7-(OCH₃)₂		31	288-289	N,N-ジメチルホルム アミド- 水
14	6,7-(CH₃)₂		17	215-216	クロロホルム- 酢酸エチル
15	6-Cl, H		53	300-301	N,N-ジメチルホルム アミド- 水
16	6-(CH₂)₄CH₃ H		40	222-223	クロロホルム- エタノール

## 【0070】実施例17

ヨードトリメチルシラン  $[(CH_3)_3SiI]$  (3.17 g) を N-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (2.99 g) および四塩化炭素 (60 ml) の混合物に 0℃ で加えた。この混合物を 0℃ で 1 時間、ついで室温で 15 時間かきまぜた後減圧下に濃縮した。残留物をメタノール (45 ml) に溶かし 4 N HCl に注いで室温で 30 分間かきまぜた。析出結晶をろ取\*



\*し、メタノールから再結晶、N-(4-ホスホノメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.22 g, 8.5%) を得た。淡黄色プリズム晶。融点 265-266℃。

## 【0071】実施例18~34

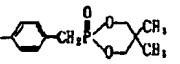
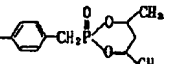
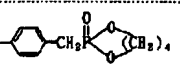
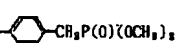
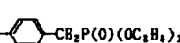
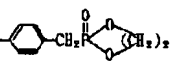
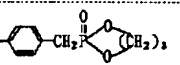
実施例1と同様にして〔表5〕および〔表6〕の化合物を得た。

〔表5〕

実施例 番号	B	W	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶溶媒
18	H		74	159-160	エタノール-ヘキサン
19	H		67	129-130	エタノール-ヘキサン
20	H		76	162-163	エタノール-ヘキサン
21	H		78	197-198	エタノール-ヘキサン
22	H		77	166-167	エタノール-ヘキサン
23	H		41	105-106	エタノール-ヘキサン
24	H		39	239-240	クロロホルム-エタノール
25	H		38	240-241	エタノール-ヘキサン

## 【0072】

〔表6〕

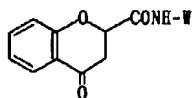
実施例 番号	B	W	収 率 (%)	融 点 (°C)	再結晶溶媒
26	H		73	260-261	クロロホルム-エタノール
27	H		73	225-226	クロロホルム-エタノール
28	H		73	216-217	エタノール-ヘキサン
29	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	73	115-116	酢酸エチル-ヘキサン
30	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	53	64-65	イソプロピルエーテル
31	CH <sub>3</sub>		82	159-160	エタノール-ヘキサン
32	CH <sub>3</sub>		78	150-151	エタノール-ヘキサン
33	CH <sub>3</sub>		55	222-223	クロロホルム-エタノール
34	CH <sub>3</sub>		67	204-205	エタノール

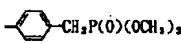
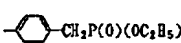
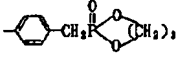
【0073】実施例35～実施例37

\*【表7】

実施例1と同様にして【表7】の化合物を得た。

\*



実施例 番号	W	収 率 (%)	融 点 (°C)	再結晶溶媒
35		63	160-161	エタノール-ヘキサン
36		61	156-157	エタノール-ヘキサン
37		29	201-202	エタノール-ヘキサン

【0074】実施例38

オキサリルクロリド (0.97 g) を 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (1.22 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) の溶液に 0℃ で加え、ついで N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。この混合物を室温で 2 時間かきまぜた後、減圧下に濃縮した。残留物は、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、メチルアミン水溶液 (30%, 15 ml) を

0℃ で加えた。0℃ で 1 時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いでクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去した。残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:1, v/v) で溶出する部分より結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶し、N-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.14 g, 11%) を得た。無色針

51

状晶。融点 224-225℃。

【0075】実施例39

オキサリルクロリド (1.07 g) を4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (1.33 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) の溶液に0℃で加え、ついでN,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた。この混合物を室温で2.5時間かきまぜた後、減圧下に濃縮し、残留する4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸クロリドをテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かした。一方、ジエチルホスホラミデート  $[H_2NP(O)(OC_2H_5)_2]$  (4.29 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に油性水素化ナトリウム (60%, 0.56 g) を0℃で加え、同温度で30分間かきまぜた。この混合物に先に得た4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸クロリドのテトラヒド\*

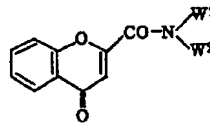
52

\*ロフラン溶液を0℃で加えた。0℃で1時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後溶媒を留去した。残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール (15:15:1, v/v) で溶出する部分より結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶し、N-ジエトキシホスホリル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.72 g, 32%) を得た。無色針状晶。融点 182-183℃。上記抽出段階においては、酢酸エチルのかわりにクロロホルムを用いることもできる。

【0076】実施例40~実施例46

実施例1と同様にして、〔表8〕の化合物を得た。

〔表8〕



実施例 番号	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶溶媒
40	H		67	256-257	クロロホルム-エタノール
41	H		78	213-214	エタノール-ヘキサン
42	H		77	213-214	エタノール-ヘキサン
43	H		76	192-193	エタノール-ヘキサン
44	CH <sub>3</sub>		80	142-143	エタノール-ヘキサン
45	H		52	150-161	エタノール-ヘキサン
46	H		46	97-98	酢酸エチル-ヘキサン

【0077】製剤例

本発明における一般式 (I) または (IV) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する骨粗鬆症予防または治療剤は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

- |                  |      |
|------------------|------|
| (1) 実施例1で得られた化合物 | 10mg |
| (2) ラクトース        | 90mg |
| (3) 微結晶セルロース     | 70mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 10mg |

1カプセル 180mg

50 (1)、(2) と (3) および (4) の1/2を混和し

53

た後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

(1) 実施例4で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg
1錠	230mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0078】

## 3. 注射剤

(1) 実施例10で得られた化合物の塩酸塩	10mg
(2) イノシット	100mg
(3) ペンシルアルコール	20mg
1アンプル	130mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無

54

菌状態で行う。

## 4. カプセル剤

(1) 実施例21で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg
1カプセル	180mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0079】

【発明の効果】一般式(I)および(IV)で表される化合物またはその塩は、強い骨形成促進作用を有するので、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、牛、豚など)における種々の代謝性骨疾患、例えば骨粗鬆症の予防ならびに治療のため及び骨折治癒促進剤として有利に使用できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/665	A D D			
C 0 7 D 405/12	2 1 3			
417/12	3 1 1			